

# Universidade do Algarve

Faculdade de Engenharia de Recursos Naturais

## Avaliação de novos factores de risco e determinantes genéticos da Aterosclerose numa população escolar da Ilha da Madeira

Andreia Pimenta

Mestrado Integrado em Engenharia Biológica

2009

Universidade do Algarve

Faculdade de Engenharia de Recursos Naturais

Avaliação de novos factores de risco e determinantes  
genéticos da Aterosclerose numa população escolar da  
Ilha da Madeira

Andreia Pimenta

Mestrado Integrado em Engenharia Biológica

**Dissertação orientada por:**

Professora Doutora Helena Caldeira Araújo

Professora Doutora Isabel Torres

Professora Doutora Isabel Saraiva Carvalho

2009

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. Resumo   | 1  |
| 2. <i>Abstract</i>  | 2  |
| 3. Palavras-chave   | 3  |
| 4. <i>Keywords</i>  | 3  |
| 5. Abreviaturas   | 4  |
| 6. Introdução   | 6  |
| 6.1 Homocisteína e seu metabolismo                        | 6  |
| 6.2 Vitaminas do complexo B e metabolismo da Homocisteína | 10 |
| 6.2.1 Folatos   | 11 |
| 6.2.2 Cobalamina (Vitamina B <sub>12</sub> )              | 13 |
| 6.3 Regulação do metabolismo da Homocisteína              | 14 |
| 6.4 Hiperhomocisteinémia                                  | 16 |
| 6.4.1 Homocisteína e doença vascular                      | 17 |
| 6.4.1.1 Mecanismos Patofisiológicos                       | 19 |
| 6.5 Determinantes da Hiperhomocisteinémia                 | 20 |
| 6.5.1 Factores genéticos                                  | 21 |
| 6.5.1.1 Polimorfismo <i>MTHFR</i> 677C>T                  | 23 |
| 6.5.1.2 Polimorfismo <i>MTHFR</i> 1298A>C                 | 24 |
| 6.5.2 Factores não genéticos                              | 25 |
| 6.5.2.1 Factores nutricionais                             | 25 |
| 6.5.2.2 Idade   | 25 |
| 6.5.2.3 Sexo  | 26 |
| 6.5.2.4 Função Renal                                      | 26 |
| 6.5.2.5 Hipertensão Arterial                              | 27 |
| 6.5.2.6 Hipercolesterolémia                               | 28 |
| 6.5.2.7 Dislipidémia                                      | 29 |
| 6.5.2.8 Hipertrigliceridémia                              | 29 |
| 6.5.2.9 Obesidade   | 30 |
| 7. Objectivo  | 31 |
| 8. Material e Metodologia                                 | 32 |
| 8.1 População em estudo                                   | 32 |

|   |    |
|---|----|
| 8.2 Recolha de dados da população em estudo   | 32 |
| 8.3 Exames físicos antropométricos preliminares   | 32 |
| 8.3.1 Determinação da altura e massa corporal   | 32 |
| 8.3.2 Determinação do perímetro abdominal   | 33 |
| 8.3.3 Determinação da pressão arterial  | 33 |
| 8.4 Colheita de amostras biológicas   | 33 |
| 8.5 Tratamento e conservação das amostras biológicas  | 34 |
| 8.5.1 Extracção de plasma a frio (4°C)  | 34 |
| 8.6 Análise dos polimorfismos genéticos <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C                                  | 34 |
| 8.6.1 Extracção de DNA genómico   | 34 |
| 8.6.2 Genotipagem por PCR-RFLP  | 34 |
| 8.6.2.1 Amplificação por PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )   | 34 |
| 8.6.2.2 Restrição enzimática (RFLP, <i>Random Fragment Length Polymorphism</i> )                                    | 35 |
| 8.7 Determinação da homocisteína total plasmática   | 36 |
| 8.8 Determinação dos folatos plasmáticos  | 36 |
| 8.9 Determinação do perfil lipídico   | 37 |
| 8.9.1 Determinação do colesterol total  | 37 |
| 8.9.2 Determinação do colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade (HDL-c)                                  | 37 |
| 8.9.3 Determinação do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c)                                 | 38 |
| 8.9.4 Determinação dos triacilgliceróis   | 38 |
| 8.10 Análise Estatística  | 39 |
| 9. Resultados   | 40 |
| 9.1 Características biométricas e bioquímicas da amostra populacional   | 40 |
| 9.2 Caracterização da amostra populacional em estudo relativamente aos factores de risco fisiológicos convencionais | 42 |
| 9.2.1 Índice de massa corporal  | 42 |
| 9.2.2 Pressão arterial sistólica e diastólica   | 44 |
| 9.2.3 Perfil lipídico   | 44 |
| 9.3 Frequências alélicas e genotípicas  | 46 |
| 9.3.1 Distribuição dos genótipos de <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C, por sexo                            | 49 |
| 9.4 Concentração plasmática de homocisteína   | 49 |

|   |    |
|---|----|
| 9.4.1 Influência do sexo na concentração plasmática de homocisteína   | 50 |
| 9.4.2 Influência dos polimorfismos <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C na concentração plasmática de homocisteína                      | 50 |
| 9.4.3 Influência dos genótipos combinados <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C na concentração plasmática de homocisteína               | 53 |
| 9.4.4 Influência simultânea do sexo e dos polimorfismos <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C na concentração plasmática de homocisteína | 54 |
| 9.4.5 Concentrações plasmáticas de homocisteína e factores de risco fisiológicos convencionais  | 55 |
| 9.5 Concentração plasmática de folatos  | 56 |
| 9.5.1 Influência do sexo na concentração plasmática de folatos  | 56 |
| 9.5.2 Concentração plasmática de folatos e polimorfismos <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C   | 56 |
| 9.5.3 Concentração plasmática de folatos, sexo e polimorfismos <i>MTHFR</i> 677C>T e <i>MTHFR</i> 1298A>C                                     | 57 |
| 9.5.4 Concentrações plasmáticas de folatos e homocisteína   | 58 |
| 9.6 Análise da influência dos factores de risco convencionais na concentração plasmática da homocisteína                                      | 58 |
| 10. Discussão   | 59 |
| 11. Conclusão   | 68 |
| 12. Referências   | 72 |
| 13. Agradecimentos  | 84 |

Este trabalho é da exclusiva responsabilidade da autora

Andreia Pimenta